Lane Medical Library

# Experimentelle Beiträge

zum

# Pancreasdiabetes beim Hund.

---

**Inaugural-Dissertation**

zur

**Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,**

welche

mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität

Halle-Wittenberg

**Sonnabend, den 3. August 1901, Mittags 12 Uhr**

öffentlich vortragen wird

Albert Berger

approb. Arzt

**aus Celle.**

Halle a. S.,
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1901.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Halle.

Referent: Prof. Dr. v. Mering.

**W. Roux,**
d. Z. Decan.

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153703_0222

Über die Abspaltung von Kohlehydratgruppen aus Eiweisskörpern liegen bereits viele bemerkenswerte Angaben vor. So gab Pavy[1]), der sich systematisch mit der Chemie der Kohlehydrate beschäftigte, in seinem Buche, in dem er die Resultate seiner Versuche veröffentlichte, an, dass es ihm gelungen sei, aus einer ganzen Anzahl von Eiweisskörpern Kohlehydratgruppen abzuspalten. Durch Kochen verschiedener Eiweisskörper mit 10% Schwefelsäure oder durch Einwirkung von Pepsinferment erhielt er nämlich einen Körper, der reducierende Eigenschaft hatte und der mit Phenylhydracin Osazon gab. Krawkow, der die Untersuchungen Pavys über diesen Gegenstand eingehend nachprüfte, konnte jedoch die Möglichkeit der Abspaltung von Kohlehydratgruppen aus Eiweisskörpern nicht auf alle Eiweisse ausdehnen.

Seitdem hat man sich nun vielfach mit derartigen Untersuchungen beschäftigt. So gelang es z. B. Müller und Seemann[2]) aus Eieralbumin eine reducierende Substanz abzuspalten, die mit Phenylhydracin krystallisierte. Müller erklärte jedoch nach eingehender Untersuchung den gefundenen Körper für Glycosamin, die Amidoverbindung einer Hexose. Aus Glycosamin liess sich dann weiter Glucosazon abspalten.

Um nun nicht die Untersuchungen der einzelnen Autoren alle durchzugehen, will ich im folgenden über die Resultate der bisherigen Forschungen einen kurzen Überblick geben, indem ich den Auseinandersetzungen Ruppels[3]) über diesen Punkt folge. Als Paarungen von Eiweiss mit Kohlehydrat

sind einmal aufzufassen die Glycoproteide, zu denen das Mucin, Mucoid und Pseudomucin gehört. Es gelingt leicht durch Behandlung dieser Körper mit verdünnten Säuren Kohlehydrate abzuspalten. Hierher gehören ferner die Hyalogene und Hyaline, die sich als Verbindungen der Proteine mit colloiden Kohlehydraten erweisen (nach Krukenberg). Aus dem Knorpel der höheren Tiere konnte Schmiedeberg die Chondroitinschwefelsäure darstellen. Diese erwies sich als N-haltiger Kohlehydratabkömmling und zerfiel beim Kochen mit Mineralsäuren in Essigsäure und Chondrosin, welch letzteres Kupferoxyd reduciert. Das Chondrosin konnte dann weiter zerlegt werden in Glycuronsäure und Glycosamin.

Von den sogenannten Phosphorproteiden d. h. Paarungen aus Eiweissen und organischer Phosphorsäure sind dann diejenigen Körper anzuführen, die eine Paarung der Nucleinsäure mit Proteinen darstellen, die sogenannten Nucleoproteide. Nach Kossel zerfallen diese zunächst in Nucleinsäure und Protein. Das letztere ist, da sich aus ihm ein reducierendes Kohlehydrat abspalten lässt, als Glycoproteid aufzufassen. Die Nucleinsäure liefert u. a. beim Kochen mit starken Mineralsäuren oder beim Behandeln mit Säuren unter erhöhtem Druck Ameisensäure und Lävulinsäure, woraus auf die Existenz einer im Nucleinsäuremolecül enthaltenen Kohlehydratgruppe geschlossen werden darf. Hierher gehören die Nucleoproteide z. B. des Pancreas, der Thymus etc. Im Gegensatz zu diesen Verbindungen der Nucleinsäure und Proteinen sind die Verbindungen der Paranucleinsäure mit den Eiweissen zu nennen, die Paranucleoproteide, bei denen bisher die Zerlegung in ihre Componenten die Feststellung einer Kohlehydratgruppe nicht ergeben hat.

Im Hinblick auf die erst neuerdings gewonnene Kenntnis, aus Eiweisskörpern im Reagenzglase Kohlehydratgruppen abzuspalten, war es vom grossen Interesse, die verschiedenen Eiweisskörper auf ihre Glycogenbildung im Organismus zu prüfen. Versuche nach dieser Richtung hin stellte Külz[4]) an Tauben und Hühnern an. Er liess diese Tiere zuerst

eine Carenzzeit durchmachen und fütterte sie dann mit Fibrin aus Rinderblut, ferner mit Fleischpulver und mit Casein, Substanzen, die er vorher sorgfältig von reducierenden Körpern befreit hatte. Das Resultat war eine Steigerung des Glycogengehaltes gegenüber dem der Carenzleber. Durch diese Versuche „scheint Külz der unantastbare Nachweis geliefert zu sein, dass aus Eiweiss Glycogen gebildet werden kann."

Ich stehe auf demselben Standpunkt, wie Külz, dass zwar bei der Verfütterung jener Eiweisskörper eine geringe Vermehrung des Glycogens stattfindet, kann aber nicht den Schluss ziehen, dass jene Eiweisskörper in dem Sinne wie die Kohlehydrate als Glycogenbildner aufgefasst werden dürfen. Ob überhaupt aus dem eingeführten Eiweiss, selbst beim Transport in die Leber wirklich Glycogen entsteht, dürfte noch immer eine offene Frage sein. Kein Zweifel dürfte aber darüber bestehen, dass ebenso wie Zucker auch Glycogen im hungernden Organismus gebildet wird. Zu einer wesentlichen Zunahme des Glycogens in der Leber kommt es wohl nur unter besonderen Verhältnissen, wie solche z. B. herbeigeführt werden durch Einführung von Schlafmitteln (Chloralhydrat, Salicylamid, Paraldehyd), oder aber nach Einführung von Antipyriticis, Chinin, Antipyrin etc. (Lépine, Nebelthau).

Neuere Untersuchungen über die Frage der Glycogenbildung aus Eiweiss nahm Schöndorff[5]) an Fröschen vor. Er verfütterte Casein, fand danach aber nur eine verschwindend geringe Vermehrung des Glycogengehaltes. Schöndorff kommt daher zu dem Schluss, dass nach Caseinnahrung keine Vermehrung des Glycogengehaltes herbeigeführt werde. Blumenthal und Wohlgemuth[5]) setzten die Versuche an Fröschen fort. Sie verfütterten zuerst einen Eiweisskörper, aus dem sich im Reagenzglase kein Kohlehydrat abspalten lässt, nämlich ein Leimpräparat, Gluton. Sie fanden nach Fütterung mit Gluton nicht nur nicht eine Vermehrung des Glycogengehaltes, sondern sogar eine Abnahme. Ein anderes Resultat dagegen erhielten sie, als sie Frösche mit Eieralbumin fütterten, einem

Eiweisskörper, aus dem sich nach Seemann[6]) eine reducierende Substanz abspalten lässt. Sie konnten danach konstatieren, dass eine deutliche Zunahme des Glycogengehaltes eintrat; und zwar wurde, worauf Blumenthal aufmerksam macht, soviel Glycogen angesetzt, als der im Eiweissmolekül enthaltenen Kohlehydratgruppe entspricht.

Was nun die Einführung von Eiweisskörpern und die daraus sich ergebende Zuckerausscheidung beim diabetischen Hund und Menschen anlangt, so dürfte hier zunächst eine sehr wichtige Angabe von Sandmeyer[7]) Erwähnung finden. Sandmeyer verfütterte an Hunde, denen er das Pancreas partiell entfernt hatte, Pferdefleisch in Verbindung mit verschiedenen Kohlehydraten. Die Zuckerausfuhr wurde dadurch gegenüber derjenigen bei reiner Fleischnahrung bald mehr, bald weniger gesteigert. Ausser Kohlehydraten setzte er dem Fleisch nun aber auch rohes Pancreas hinzu, und dabei machte er die eigentümliche Bemerkung, dass bei Hunden, denen das Pancreas partiell exstirpiert war, und die zur Zeit fast zuckerfrei waren, dann grössere Mengen Zucker im Harn auftraten und zwar auf längere Zeit hin. Bei durch Pancreasexstirpation diabetisch gemachten Hunden konnte Sandmeyer auf diese Weise eine Vermehrung um das 3—14fache der bisher beobachteten Zuckermenge herbeiführen. Die Erklärung dieser eigentümlichen Erscheinung sucht Sandmeyer in der fermentativen Wirkung des rohen Pancreas, da bei Zuführung von gekochten Pancreas keine Änderung in der Zuckerausscheidung auftrete. Auch der Diabetes in der Zwischenzeit bei einfacher Fleischnahrung, wird von Sandmeyer zurückgeführt „auf die Wirkung der nach Pancreasfütterung im Darm noch haftenden Fermente.“ Der Zucker stammt also nach seiner Ansicht aus dem durch die Pancreasfermente besser ausnützbar gemachten Kohlehydrate des Fleisches. Ganz unerörtert lässt er die Frage, ob nicht vielleicht der Zucker aus dem Pancreaseiweiss stamme. Zur Zeit nun als Sandmeyer seine Arbeit machte, war man mit der Zusammensetzung der Eiweisskörper im Pancreas noch

nicht in dem Masse vertraut wie heute. Durch die Arbeit von Blumenthal[8]) aber wissen wir, dass „das Pancreas nicht nur sehr reich an Nuclein ist, sondern, dass dieses Nuclein auch als ein ganz besonderes zuckerreiches zu bezeichnen ist.“ In dem Versuche von Sandmeyer könnte daher auch eventuell die Vermehrung des Zuckers im Harn durch Abspaltung von Kohlehydrat aus dem Pancreaseiweiss herbeigeführt sein. Versuche an diabetischen Menschen hinsichtlich der Zuckerabspaltung aus Eiweiss liegen ebenfalls vor. Es seien hier zuerst erwähnt die Versuche von E. de Renzi[9]) und Reale. Diese machten Diabetiker durch Diät zuckerfrei. Dann verabreichten sie ihnen nucleinreiche Organe (Kalbsthymus) und fanden, dass dadurch wieder Zucker im Harn auftrat. Nähere Angaben sind jedoch leider nicht aus dem Referat in Maly's Jahresberichte zu ersehen.

Weiter hat dann Luethje[10]) derartige Versuche an einem Diabetiker angestellt. Er gab u. a. auch verschiedene Eiweisskörper, nach deren Darreichung die Zuckerausscheidung bald grösser, bald kleiner war. Er schliesst nun daraus: „dass verschiedene Eiweissarten resp. tierische Gewebe beim Diabetiker hinsichtlich der Zuckerausscheidung nicht gleichwertig sind, und zwar erscheint nach Casein- und Pancreasnahrung die Zuckerausscheidung höher als nach Rindfleisch-Eiereiweiss- und Kalbsthymusnahrung. Ferner scheint bei Rindfleischnahrung wieder mehr Zucker ausgeschieden zu werden als nach Eiereiweissnahrung“. Hinsichtlich der Deutung der stärkeren Zuckerausscheidung nach Pancreasnahrung macht Luethje im Gegensatz zu Sandmeyer darauf aufmerksam, dass die vermehrte Zuckerausscheidung in seinem Versuche nicht auf eine fermentative Wirkung des Pancreas zurückgeführt werden könne. Die Vorbehandlung des Pancreas (durch Kochen, Braten, Alkohol-Äther, Trocknen im Trockenschrank) schlösse eine fermentative Wirkung desselben absolut aus. Die Zuckerbildung aus Eiweiss im Organismus erscheint Luethje als bewiesen. Ob aber die verschieden hohe Zuckerausscheidung im Harn nach Einführung der verschiedenen

Eiweisskörper auf quantitativ verschiedenen Kohlehydratgehalt des Eiweissmoleküls, oder auf verschieden leichte Verbrennlichkeit des abgespaltenen Zuckers zurückzuführen sei, oder ob noch andere Processe in Frage kämen, darüber drückt sich Luethje sehr vorsichtig aus.

Es erschien mir daher wünschenswert, am Hunde, der durch Pancreasexstirpation diabetisch gemacht war, Fütterungsversuche mit verschieden constituierten Eiweisskörpern anzustellen, um zu untersuchen, ob nach Einverleibung derselben sich Unterschiede in den Mengen des ausgeschiedenen Zuckers bemerklich machten. Einwandsfreie Versuche beim Hunde direkt liegen meines Wissens bis jetzt nicht vor. Nur dürfte erwähnt werden, dass in den Versuchen von Nebethan, der durch Pancreasexstirpation diabetisch gemachte Hunde mit einer Mischung von Plasmon und Tropon fütterte, keine auffallend hohen Daten für den Faktor D : N beobachtet wurden. Über diese Versuche, welche z. T. schon in der Münch. med. Wochenschrift No. 13, 1901 mitgeteilt sind, wird jetzt im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie berichtet.

Wie jeder weiss, der sich mit Versuchen an Pancreaslosen Hunden beschäftigt hat, ist das Gelingen dieser Versuche, besonders bei Einführung von verschiedenen Nahrungsstoffen, von vielen oft unberechenbaren Zufälligkeiten abhängig. So gingen 2 meiner Hunde an Pneumonie zu Grunde, bei einem anderen trat der Zucker nur in sehr geringen Quantitäten auf, bei wieder anderen traten Durchfälle, Erbrechen und andere Erscheinungen auf, die eine genaue Bestimmung der ausgeschiedenen Zucker- und Stickstoffmengen unmöglich machten. Nur bei 2 Hunden gelang es mir, einwandsfreie Resultate zu erhalten.

Bevor ich auf die einzelnen Versuche eingehe, will ich vorausschicken, dass alle meine Hunde in einem Glaskasten gehalten wurden, der das Auffangen des 24 stündigen Harnes ermöglichte. Um auch ja die ganze 24 stündige Harnmenge zu erhalten, wurden morgens 9 Uhr die letzten Reste aus der Blase durch

Katheterisation entfernt, und die Blase mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült. Eine Verunreinigung des Harnes durch den Koth hat unter normalen Verhältnissen nie stattgefunden; denn bei der regelmässigen Fütterung wurde der Koth immer regelmässig morgens entleert und konnte darum sofort entfernt werden, was umso leichter war, da er bei der Plasmonnahrung immer fest war. Die Hunde wurden stets morgens zwischen 9—10 Uhr gefüttert und zwar, wenn sie nicht sofort spontan frassen, wurde ihnen mittels Schlundsonde die Nahrung eingegeben. Der Zucker wurde unter Berücksichtigung etwa vorhandenen Eiweisses durch Polarisation bestimmt. Die Stickstoffbestimmung geschah nach der Methode von Kjeldahl. Es wurden immer 5 ccm Harn genommen; das Destillat wurde in 50 ccm $^1/_5$ Normalschwefelsäure aufgefangen. Die Titration geschah mit $^1/_5$ Normalnatronlauge. Es wurden stets gleichzeitig 2 Bestimmungen gemacht und ihre Wiederholung vorgenommen, wenn sie nicht genau übereinstimmten. Bemerkt sei noch, dass der Harn, abgesehen von den ersten Tagen nach der Operation, stets frei von Eiweiss war.

Gehen wir nun auf die einzelnen Versuche näher ein.

Hund I, weiblicher Spitz, Gewicht 6550 gr, wurde am 24. I. unter Morphium-Äthernarkose operiert. Der nach der Milz hin sich erstreckende Abschnitt und ebenso der dem Duodenum anliegende Teil des Pancreas wurden gänzlich exstirpiert. Von dem duodenalen Anteil, der frei im Mesenterium gelegen ist, wurde ein etwa 4 cm langes Stück in Verbindung mit den Gefässen belassen und unter die Haut des Bauches transplantiert. Während der ersten 24 Stunden nach der Operation wurde der Hund auf Carenz gesetzt. Dann erhielt er Milch, später Plasmon. Am 14. I., als sich die Wunde vernarbt hatte, wurde der unter die Bauchhaut transplantierte Pancrearest ohne Narcose entfernt. Dies geschah innerhalb weniger Minuten, ohne dass irgend welche Reaktion von Seiten des Hundes darauf folgte. An diesem und dem folgenden Tage wurden dem Hund 70 gr Plasmon mit Wasser verrührt durch

die Schlundsonde eingegeben. Vom 6. bis 9. II. erhielt der Hund eine Mischung von Plasmon und Kalbsthymus, welch letzteres in der Fleischhackmaschine zu feinem Brei zermalmt war. Kalbsthymus allein zu geben vermied ich, weil ich in früheren Versuchen festgestellt hatte, dass Kalbsthymus alsbald beim Hunde ohne Pancreas profuse Durchfälle hervorruft. Ich entschloss mich daher, an den Tagen, an denen ich Thymus verabreichte, derselben Plasmon gleichsam als Constituens beizumischen. So wurden am 6. und 7. je 20 gr Plasmon und 130 gr Kalbsthymus gegeben;*) am 8. und 9. wurde die eingeführte Nahrung mehr als verdoppelt, indem 50 gr. Plasmon und 275 gr Kalbsthymus gegeben wurde. Vom 10. bis 13. folgt dann die Verfütterung von täglich je 50 gr Plasmon und 400 gr Fleisch, das vom Fett sorgfältig gereinigt und in der Fleischmaschine fein zerkleinert war.

Vom 6.—9. an den Tagen, an welchen Kalbsthymus und Plasmon gereicht wurde, und während zweier Tage, an denen Fleisch und Plasmon gegeben wurde, nämlich am 10. und 11. wurde der Zucker- und Stickstoffgehalt des Harnes aus den einzelnen von 9 Uhr früh bis 4 Uhr nachmittags und von 4—9 Uhr früh gelassenen Harnmengen bestimmt. Die einzelnen Daten von D, N und D : N sind aus der anliegenden Tabelle zu ersehen.

*) Anmerkung: Plasmon enthält nach meiner Bestimmung 11,702% Stickstoff; Kalbsthymus hat (berechnet nach König) 4,479% Stickstoff. Nun wurden, um dieselbe Menge Stickstoff, wie am vorhergehenden Tage zu geben, 50 gr Plasmon, die 5,851 gr N enthalten, durch 130 gr Thymus, die 5,8227 gr N enthalten, ersetzt.

Tabelle I.

| Datum | Gewicht der Tiere | Urinmenge | D=Zucker % | D=Zucker gr | N | N : D | D : N in den einzelnen Tagesmeng. | Nahrung | Bemerkung. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24. I. | 6550 | | Pancreas partiell entf. Trommer negativ | | | | | Milch- | |
| 1. II. | 6200 | 490 | 0,5 | 2,45 | 5,5552 | 0,44 | | Plasmon 70 Plasmon 600 Wasser | Pancreasrest entfernt |
| 5. II. | 5900 | 620 | 1,87 | 11,594 | 5,5154 | 2,10 | | do. | |
| 6. II. | 5620 | 540 | 1,5 | 12,023 | 6,575 | 1,83 | | 130 gr. Thymus 20gr. Plasmon 500 Wasser | |
| 7. II. | | | | | | | | | |
| a) b. 4 U. | 5620 | 148 | 4,35 | 6,438 | 1,5871 | | 4,05 | do. | |
| b) b. 9 U. | | 410 | 1,4 | 5,74 | 4,9134 | | 1,16 | | |
| | | | | 12,178 | 6,5005 | 1,87 | | | |
| 8. II. a) | 5450 | 108 | 5,0 | 5,40 | 1,3487 | | 4,00 | 275 Plasm. 50 Thymus 500 Wasser | |
| b) | | 460 | 3,6 | 16,56 | 8,8836 | | 1,87 | | |
| | | | | 21,96 | 10,2323 | 2,14 | | | |
| 9. II. a) | 5500 | 174 | 6,0 | 10,44 | 2,9719 | | 3,51 | do. | |
| b) | | 380 | 3,625 | 13,756 | 8,512 | | 1,61 | | |
| | | | | 24,196 | 11,4839 | 2,11 | | | |
| 10. II. a) | 5400 | 244 | 6,75 | 16,47 | 5,7388 | | 2,87 | 400 gr fettfreies Fleisch 50 Plasm. | |
| b) | | 380 | 5,25 | 19,95 | 9,95904 | | 2,00 | | |
| | | | | 36,42 | 15,69784 | 2,31 | | | |
| 11. II. a) | 5200 | 178 | 6,75 | 12,015 | 3,787 | | 3,18 | do. | |
| b) | | 470 | 4,38 | 20,58 | 11,0546 | | 1,86 | | |
| | | | | 22,595 | 14,8416 | 2,19 | | | |
| 12. II. | 5150 | 680 | 3,5 | 23,8 | 12,9472 | 1,84 | | do. | |
| 13. II. | 4950 | 750 | 3,312 | 24,840 | 13,02 | | | do. | |

Aus der Betrachtung der gewonnenen Zahlen geht hervor, dass, wie dies ja auch zu erwarten war, bei vermehrter Nahrungszufuhr, sei es nun, dass dieselbe in Thymus, Muskelfleisch oder Plasmon bestand, die Zucker- und N-Ausscheidung beträchtlich erhöht war. Die gesteigerte Zucker- und N-Ausscheidung aber hält sich bei gleichbleibender Nahrung nicht auf derselben Höhe. Ein Vergleich des Resultates am 10. mit dem an den folgenden Tagen lässt dies sofort erkennen. Was nun das Verhältnis der Zuckerausscheidung zur N-Ausscheidung angeht, so ergiebt sich aus den Zahlen in der Tabelle, dass dies nur in sehr geringen Graden schwankt. Im Gegensatz zu Luethje, finde ich in meinem Versuche beim Hunde die Zuckerausscheidung im Verhältnis zur N-Ausscheidung bei Plasmon, einem Caseinpräparat, durchaus nicht erhöht. Der Faktor D : N hält sich vielmehr innerhalb der von v. Mering und Minkowski gefundenen Durchschnittswerte. Eine geringe Steigerung des Faktors D: N bei vermehrter oder veränderter Nahrung konnte auch Nebelthau feststellen. Bemerkenswert ist dann weiter ein Vergleich der Zucker- und N-Mengen, die in den ersten Stunden nach der Nahrungsaufnahme ausgeschieden wurden, mit denen, die in der übrigen Zeit des Tages im Harn entleert wurden. Es wurden nämlich immer in den ersten Stunden nach der Nahrungsaufnahme relativ grössere Mengen Zucker im Verhältnis zum Stickstoff ausgeschieden, als in dem Rest der 24 Stunden. Auf dieses Verhalten der Zucker- zur N-Ausscheidung hat bereits Nebelthau kurz hingewiesen. Ich werde darauf unter Zuhilfenahme jenes im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie mitgeteilten Versuches unten näher zu sprechen kommen.

Zunächst teile ich hier Versuch II mit.

Hund II, weiblicher Jagdhund, Gewicht: 14300 gr. Das Pancreas wurde wie bei Hund I am 6. X. partiell exstirpiert, und der Rest unter die Bauchhaut transplantiert. Der Verlauf war nicht so günstig, wie bei Hund I. Das zurückgelassene Pancreasstück genügte nicht, um die Kohlehydrate zu assimilieren, es traten schon jetzt erhebliche Mengen Zucker

auf. Die Wunde eiterte und am 14. erfolgte aus ihr infolge Kratzens eine Blutung, die den Urin für die Untersuchung unbrauchbar machte. Die vollständige Entfernung des Pancreas geschah am 18. Gefüttert wurde der Hund nach 24 stündiger Carenz zuerst mit Küchenabfällen, dann mit 60 gr Plasmon, und vom 11.—21. mit 100 gr Plasmon, das mit der Schlundsonde eingegeben wurde. Vom 22. ab bekam er 130 gr Thymus und 50 gr Plasmon, das er sofort gierig verschlang. Zucker und N wurden immer aus der ganzen während 24 Stunden gelassenen Urinmenge bestimmt.

Die gewonnenen Zahlen sind aus der Tabelle II ersichtlich. An den Tagen, wo das Pancreas noch nicht voll-

Tabelle II.

| Datum | Gewicht des Tieres | Urinmenge | D=Zucker % | D=Zucker gr | N | D:N | Nahrung | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6. X. | | | Pancreas partiell exstirpiert Trommer positiv | | | | Küchenabfälle | |
| 7. X. | | | | | | | | |
| 8. X. | | 400(?) | 6,0 | 24,0 | | | dto. | |
| 9. X. | 13970 | 500 | 5,5 | 27,5 | 13,3 | 2,06 | 60 Plasmon 600 Wasser | |
| 10. X. | 13770 | 450 | 2,5 | 11,25 | 8,82 | 1,28 | dto. | |
| 11. X. | 13500 | ? | Blutung aus der Wunde. Urin verunreinigt. | | | | 100 Plasmon 850 Wasser | |
| 12. X. | 12800 | 520 | 4,1 | 21,32 | 11,939 | 1,77 | dto. | |
| 13. X. | 12650 | 900 | 2,25 | 20,25 | 10,08 | 2,00 | „ | |
| 14. X. | 12200 | 700 | 2,1 | 14,7 | 6,664 | 2,23 | „ | |
| 15. X. | 12100 | 850 | 2,0 | 17,0 | 9,52 | 1,78 | „ | |
| 16. X. | 11850 | 800 | 2,4 | 19,2 | 7,416 | 2,59 | „ | |
| 17. X. | 11650 | 910 | 3,2 | 29,12 | 13,345 | 2,18 | „ | |
| 18. X. | 11350 | 800 | 3,75 | 30,0 | 8,96 | 3,35 | „ | Pancreas vollständig exstirp. |
| 19. X. | 11100 | 850 | 4,0 | 34,0 | 11,9 | 2,86 | „ | |
| 20. X. | 10950 | 1050 | 3,0 | 31,5 | 10,584 | 2,98 | „ | |
| 21. X. | 10550 | 900 | 3,5 | 31,5 | 10,584 | 2,98 | „ | |
| 22. X. | 10300 | 950 | 4,5 | 42,75 | 13,3 | 3,15 | 50 Plasmon 130 Thymus 750 Wasser | |
| 23. X. | 10100 | 950 | ? | ? | 13,28 | | dto. | Verunreinig. d. Urins durch Hefe |
| 24. X. | 9800 | 900 | ? | ? | 12,975 | | dto. | |

ständig entfernt war, zeigen sie eine nicht unerhebliche Schwankung in der Zucker- und Stickstoffausscheidung. Auch der Faktor D:N bleibt an den einzelnen Tagen nicht constant. Erst nach der Entfernung des Pancreasrestes stellt sich an den einzelnen Tagen ein fast völlig gleiches Verhältnis zwischen dem ausgeschiedenen Zucker und Stickstoff her. Es war also das zurückgelassene Pancreasstück im Stande, nur einen gewissen Teil des Zuckers zu verbrennen. An allen 12 Tagen aber, wo Plasmon gegeben wurde, war das Verhältnis des ausgeschiedenen Zuckers zum Stickstoff niemals ein auffallend hohes. Am 22., an dem die Hälfte des Plasmons durch die isodyname Menge Kalbsthymus ersetzt wurde, werden, wie dies immer nach Wechsel in der Nahrung geschieht, vermehrte Mengen Zucker und Stickstoff ausgeführt; das Verhältnis aber von D:N ist fast unverändert geblieben. Die geringe Steigerung von 0,17 ist ebenfalls auf den Nahrungswechsel zurückzuführen. Leider musste hier der Versuch abgebrochen werden, da unglücklicher Weise an den beiden folgenden Tagen der Harn durch Hefe verunreinigt und infolgedessen ein Teil des Zuckers vergohren wurde. Eine Wiederholung des Versuches aber wurde durch das bald darauf eintretende Ende des Hundes verhindert.

Aus meinen Versuchen schliesse ich nun einmal, dass bei durch Pancreasexstirpation diabetisch gemachten Hunden die Zufuhr von Plasmon (Casein) keine auffallend hohe Zuckerausscheidung zur Folge hat, sodass dadurch der Faktor D:N sich weit von der Durchschnittszahl 2,8 (v. Mering, Minkowski) entfernte. Weiter konnte ich nach Einverleibung von Thymussubstanz, welche Nuclein enthält, das nach obiger Ausführung in der Nucleinsäure einen Kohlehydratkomplex hat, ebenfalls keine bemerkenswerte Verschiebung in dem Verhältnis der Zucker- zur Stickstoffausscheidung konstatieren. Wenn also im Reagenzglase aus Thymusnucleoproteid im Gegensatz zu Casein, das ein Paranucleoproteid darstellt, Spaltungsprodukte erhalten werden können, welche zu der Annahme berechtigen, dass in der Nucleinsäure ein Kohle-

hydratcomplex vorhanden ist, so kommen diese Verhältnisse bei den biologischen Vorgängen in dem Organismus des Hundes, der durch Pancreasexstirpation diabetisch gemacht ist, jedenfalls nicht in dem Sinne zur Wahrnehmung, dass etwa eine Vermehrung der Zuckerausscheidung im Verhältnis zur Stickstoff-Ausscheidung statt hat. Wenn aber in unseren Versuchen eine Vermehrung der Zucker- wie der Stickstoffausscheidung stattfand, so dürfte hierfür zur Erklärung herangezogen werden, dass die 130 gr Kalbsthymus, die an Stelle des getrockneten und schwerer resorbierbaren Plasmon eingeführt wurden, eine für den Darmtraktus leichter resorbierbare Form der Nahrung darboten.

Aus der Thatsache, dass bei Ersatz von Plasmon durch Thymus der Faktor D : N kaum geändert wird, einen Schluss etwa in dem Sinne zu ziehen, dass die Kohlehydratgruppen in dem Thymuseiweiss in demselben Verhältnis an den Stickstoff gebunden sind, wie in den anderen Eiweisskörpern, dürfte verwegen sein. Weiss man doch noch nicht einmal absolut sicher, ob aus dem Eiweiss im Organismus, Zucker abgespalten wird. Man ist auch so gut wie vollständig im Unklaren darüber, ob bei der Zuckerbildung im Körper Abbau- oder Aufbauvorgänge eine Rolle spielen. Wie gesagt, es ist uns, wegen der Unkenntnis der Stoffwechselvorgänge, unmöglich aus derartigen Versuchen die Constitution der Eiweisskörper zu ermitteln.

Um meine Aussage über die Vergrösserung des Faktors D : N nach Änderung der Nahrung, sei es in quantitativer oder qualitativer Hinsicht zu bekräftigen, füge ich hier die Resultate eines Versuches von Nebelthau[1]) bei. In der anliegenden Tabelle III sind die gewonnenen Zahlen, um sie besser zur Anschauung zu bringen, in Form einer Curve eingetragen. Die Punkte, die durch die punktierte Linie verbunden sind, geben das Verhältnis von D : N an aus den während der ganzen 24 Stunden gelassenen Harnmengen. Es ergiebt sich nun daraus, dass am 8. und 9. bei 30 gr Plasmonnahrung das Verhältnis D : N = 2,3 ist. Am 10.

wird nun 60 gr Plasmon gegeben und sofort steigt das Verhältnis D : N um 0,4, nämlich auf 2,7. Am 12. ist es aber wieder auf 2,3 gefallen, trotzdem dieselbe Menge Plasmon zugeführt wurde.

In diesem Versuche wurde auch der Zucker und Stickstoff in den einzelnen während des Tages gelassenen Harnmengen bestimmt und daraus das Verhältnis D : N berechnet. Die gewonnenen Resultate sind in der Tabelle durch Punkte vermerkt, die durch eine ausgezogene Linie mit einander verbunden sind. Die Zeit der Entleerung des Harns ist aus dem unter dem betreffenden Datum angegebenen Stundenzahlen zu ersehen. Aus ihnen geht, ebenso wie in unserem Versuch I, hervor, dass die Zuckerausscheidung durchaus nicht parallel mit der Stickstoffausscheidung verläuft. In den ersten nach der Nahrungsaufnahme gelassenen Harnmengen ist das Verhältnis von D : N immer ein höheres als in den während der übrigen Zeit gelassenen Mengen. Die Unterschiede sind, wie aus der Tabelle leicht ersichtlich, ganz bedeutende. Augenfällig ist besonders ein Vergleich mit dem aus der gesamten Harnmenge ermittelten Verhältnis D : N.

Ähnliche Verhältnisse wurden bereits von Reilly, Nolan und Lusk[12]) beim Phlorhizindiabetes des Hundes festgestellt. Diese Autoren schlossen aus ihren Versuchen am Hunde, indem sie nach Verabreichung von Fleisch alle 2 resp. 3 Stunden den Harn auf Zucker und Stickstoff untersuchten, dass der Zucker von dem aufgenommenen Eiweiss früher aus dem Körper ausgeschieden wurde, als der dazu gehörige Stickstoff. Ich füge hier die eine ihrer Tabellen (S. 406) bei.

| | Hund V | | | Hund VI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Urin vom 2. März | | | Urin vom 12. Feb. | | |
| | D | N | D:N | D | N | D:N |
| Vorangehende 2 Stunden | 2,85 | 0,77 | 3,71 | 4,18 | 1,22 | 3,42 |
| 1ten 2 Stunden | 5,82 | 0,78 | 7,49 | 9,26 | 1,92 | 4,82 |
| 2ten 2 Stunden | 6,86 | 1,69 | 4,05 | 11,04 | 2,97 | 3,72 |
| 3ten 2 Stunden | 7,39 | 2,29 | 3,18 | 4,69 | 1,82 | 2,58 |
| 4ten 2 Stunden | 6,77 | 2,60 | 2,60 | 7,74 | 3,57 | 2,17 |
| 5ten 2 Stunden | 7,03 | 2,28 | 3,08 | 11,37 | 3,50 | 2,17 |
| 6ten 2 Stunden | 6,72 | 2,15 | 3,12 | 7,44 | 3,11 | 2,39 |
| folgende 2 Stunden | 3,89 | 0,98 | 3,95 | 5,72 | 1,60 | 3,25 |

Die Ergebnisse dieser Autoren sind, wie an dieser Tabelle ersichtlich, ähnliche wie bei meinem Hund I. Will man also ein einwandfreies Urteil über das Verhältnis der ausgeschiedenen Zucker- zur Stickstoffmenge gewinnen, so ist es, wie alle diese Versuche zeigen, unbedingt erforderlich, erstens die gesamte Nahrung dem Versuchstier auf einmal zu verabreichen und sodann aus der gesamten 24 stündigen Harnmenge das Verhältnis D:N zu ermitteln

Zum Schluss möchte ich noch kurz auf zwei Beobachtungen eingehen, die ich an zwei durch Pancreasexstirpation diabetisch gemachten Hunden machen konnte.

Wie oben schon erwähnt, gingen 2 meiner Hunde an typischer halbseitiger Pneumonie zu Grunde. Die Temperatur, welche genau aufgenommen wurde, war erhöht. Die Atmung war angestrengt und stark beschleunigt. Trotz dieser Erkrankung aber und trotz der vermehrten Muskelarbeit, war bei diesen Hunden doch eine ziemlich hohe Zuckerausscheidung zu konstatieren, die bis zum Tode anhielt.

Der erste, ein Jagdhund von 24200 gr Gewicht wurde am 4. XI. operiert und bekam bald nach der Operation eine Pneumonie. Die Temperatur wurde am 6. XI. auf 39,9 gemessen; am 7. XI. wo der Hund 12 h mittags starb betrug

die Temperatur 41,2. Am 6. XI. wurde in der Tagesmenge das Verhältnis D : N = 3,1 ermittelt. Die bei der Sektion in der Blase gefundene Harnmenge (4 Stunden nach der letzten Katherisation) hatte das Verhältnis D : N = 0,9, trotzdem der Hund an diesem, wie am vorhergehenden keine Nahrung zu sich genommen hatte.

Der zweite Hund, ein Seidenspitz von 4600 gr Gewicht, wurde am 3. IX. operiert, wo ihm das Pancreas partiell exstirpiert wurde. Das zurückgelassene Stück genügte jedoch nicht, den Zucker zu assimilieren. Trommer war vom zweiten Tage ab positiv. Am 5. IX. stieg die Temperatur plötzlich in die Höhe, die Atmung wurde angestrengt und beschleunigt; am 8. IX. stellte sich ein eitriger Ausfluss aus der Nase ein, der bis zum Tode anhielt, welcher in der Nacht vom 12. auf den 13. IX. eintrat. Die Sektion ergab linksseitige Pneumonie, compliciert mit eitriger Pleuritis. In der Blase wurden 60 ccm Urin gefunden, der 2,5% Zucker enthielt. Die Daten von N und D in untenstehender Tabelle sind hinsichtlich ihrer

| Datum | Gew. des Tieres | Urinmenge | D-Zucker % | D-Zucker gr | N | D : N | Nahrung | Bemerkungen Temperatur |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.IX | 4600 | | Pancreas teilweise exstipiert. Trommer positiv. | | | | | |
| 4.IX | | | | | | | Küchenabfälle | 37,0 |
| 5.IX | | | | | | | „ | 39,7—39,9 |
| 6.IX | 4420 | 200(?) | 6,0 | 12,0 | — | — | „ | 39,0—39,4 |
| 7.IX | 4350 | 250(?) | 5,1 | 12,75 | — | — | 50 Plasmon 500 Wasser | 39,1 39,4 |
| 8.IX | | — | eitriger Ausfluss aus der Nase | | | — | dito | 38,9—39,4 |
| 9.IX | — | 330? | 7,6 | 25,08 | 8,178 | — | Milch | 38,2—37,8 |
| 10.IX | — | 230? | 5,9 | 13,57 | 5,732 | — | 30 Plasmon 300 Wasser | 38,6—38,9 |
| 11.IX | 3950 | 220? | 5,9 | 12,98 | 5,482 | | dito | 39,0 39,2 |
| 12.IX | 3810 | ? | durch Erbrechen alles verunreinigt | | | — | dito | 39,0—38,2 |
| 13.IX | | 60 in der Blase | | | | | | |

Grösse nicht als sicher hingestellt, da verschiedentliche Teile des Harns, die durch Erbrochenes verunreinigt wurden, zur Bestimmung fortgelassen werden mussten. Es sind daher N und D thatsächlich noch etwas höher als angegeben. Dies thut aber nichts zur Sache, da auch so deutlich aus den Zahlen hervorgeht, dass die Zuckerausscheidung trotz der Pneumonie bis zum Tode anhielt.

Nebelthau[13]) hat bei Hunden, denen das Pancreas exstirpiert war, zur Erzeugung von Fieber Infektionen mit Tuberkelbacillen, Diphteriebacillen, ferner Intoxicationen mit Diphterie- und Tetanusgift (Behring) vorgenommen. Die Bestimmung des Verhältnisses D : N im Harn ergab, dass eine wesentliche Beeinflussung dieses Faktors nach Einverleibung der Gifte, trotz Fieber (Diphteriegift) und gesteigerter Muskelthätigkeit (Tetanusgift) nicht stattfand.

Meine zufälligen Beobachtungen können also als weitere Beispiele für das Constantbleiben der Zuckerausscheidung auch während der Infektionskrankheiten gelten.

Zum Schluss nehme ich mit Vergnügen die Gelegenheit wahr, Herrn Professor Nebelthau für die Anregung zu dieser Arbeit sowie auch für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben zu danken.

# Litteratur.


1) Pavy, The Physiology of the Carbohydrates. 1895.
2) Müller und Seemann, Über die Abspaltung von Zucker aus Eiweiss. Deutsche med. Wochenschrift 1899 Nr. 13.
3) Ruppel, Die Proteine. Marburg 1900.
4) E. Külz, Beiträge zur Kenntnis des Glycogens. Marburg 1891.
5) Blumenthal und Wohlgemuth, Über Glycogenbildung nach Eiweissfütterung. Berliner klin. Wochenschrift 1901. No. 15.
6) Seemann, Über die reducierenden Körper, welche sich aus Hühnereiweiss abspalten lassen. Archiv für Verdauungskrankheiten. Band IV. 1898.
7) Sandmeyer, Über die Folgen der partiellen Pancreasexstirpation beim Hund. Zeitschrift für Biologie, Band XXXI, Separatabdruck.
8) Blumenthal, Kohlehydrate in den Eiweissverbindungen des tierischen Organismus. Zeitschrift für klin. Medicin, Band XXXIV S. 166.
9) E. de Renzi und Reale, Maly's Jahresberichte 1898. S. 762.
10) Luethje: Stoffwechselversuch an einem Diabetiker. Zeitschrift für klin. Medicin. Band XXXIX. S. 397.
11) Nebelthau, Zur Glycogenbildung in der Leber. Zeitschrift für Biologie. Band XXVIII, Seite 138.
12) Reilly, Nolan, Graham Lusk, Phlorhizin Diabetes in Dogs. American Journal of Physiology. 1898. Seite 395.
13) Nebelthau, Referat des Vortrages im ärztlichen Verein zu Halle: Beitrag zur Lehre vom Fieber. Münchener med. Wochenschrift 1900. No. 36. Seite 1254.

# Lebenslauf.

Verfasser wurde in Celle am 28. Oktober 1875 geboren. Seine erste Schulbildung genoss er auf der Vorschule des Kaiser Wilhelm Gymnasium in Hannover. Von Ostern 1886 bis September 1896 besuchte er das Gymnasium in Celle, wo er am 18. Sept. 1896 das Maturum bestand. Er bezog dann im November 1896 die Universität Erlangen, um Medizin zu studieren; hier bestand er am 25. Juli 1898 das Tentamen physicum. Im Oktober 1898 ging er nach Halle, um hier seine Studien fortzusetzen. Vom 27. Januar 1900 bis zum 1. Mai 1900 war es ihm vergönnt, in der med. Poliklinik zuerst unter Herrn Professor v. Mering, dann unter Herrn Geheimrat Weber und Herrn Professor Nebelthau als Volontär thätig zu sein. Am 27. März 1901 unterzog er sich des Staatsexamens, das er am 3. Juli 1901 beendete. Die Fakultätsprüfung legte er am 25. Juli ab.

Als Lehrer verehrt der Verfasser folgende Herren Professoren und Docenten.

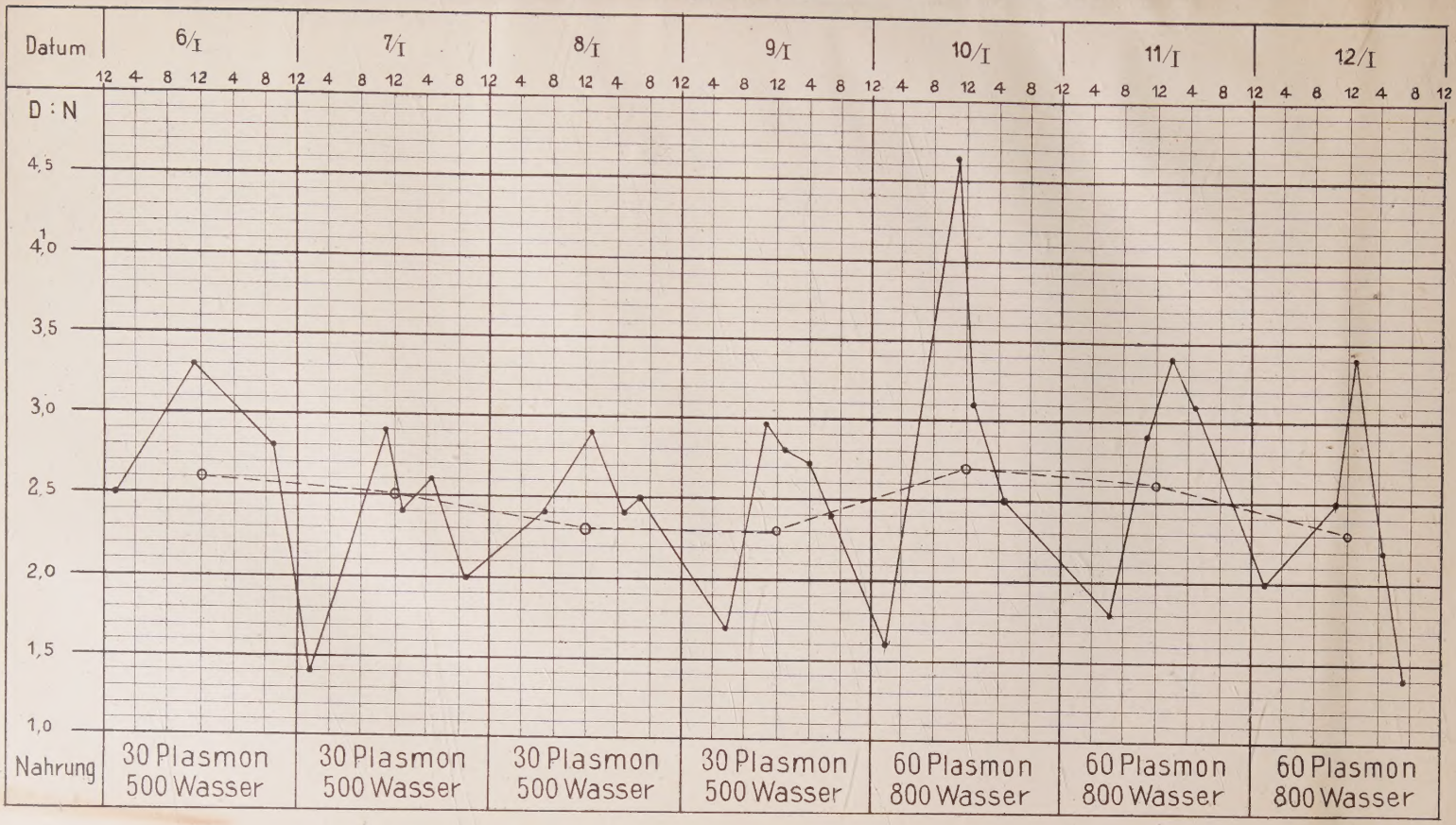
In Erlangen:

Fischer, Fleischmann, v. Gerlach, Herrmann, Rees, Rosenthal, Schulz, Spuler, Wiedemann.

In Halle:

v. Bramann, Eberth, Fehling, Fränkel, Franz, Grunert, Harnack, Heilbronner, v. Herff, v. Hippel, Hitzig, Kromayer, Leser, v. Mering, Nebelthau, Oberst, Pott, Reineboth, Sobernheim, Weber.

Tabelle III.


Datum
6/I
7/I
8/I
9/I
10/I
11/I
12/I
12 4 8 12 4 8 12 4 8 12 4 8 12 4 8 12 4 8 12 4 8 12 4 8 12 4 8 12 4 8 12 4 8 12
D : N
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
Nahrung
30 Plasmon 500 Wasser
30 Plasmon 500 Wasser
30 Plasmon 500 Wasser
30 Plasmon 500 Wasser
60 Plasmon 800 Wasser
60 Plasmon 800 Wasser
60 Plasmon 800 Wasser